

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MARCOS GABRIEL RODRIGUES SENABIO

**INFLUÊNCIA DO IMUNOMETABOLISMO E DA INFLAMAÇÃO
CRÔNICA DE BAIXO GRAU NA OBESIDADE, E O EXERCÍCIO
FÍSICO COMO RECURSO**



**CURITIBA
2018**

MARCOS GABRIEL RODRIGUES SENABIO

**INFLUÊNCIA DA INFLAMAÇÃO CRÔNICA DE BAIXO GRAU NA
FLEXIBILIDADE METABÓLICA E NA OBESIDADE, E O EXERCÍCIO FÍSICO
COMO RECURSO MEDICINAL**

Monografia apresentada como requisito parcial
para a conclusão do Curso de Especialização
em Fisiologia do exercício, Setor de Ciências
Biológicas, Universidade Federal do Paraná.
Orientadora: Prof. Dra. Danúbia Frasson
Furtado.

**CURITIBA
2018**

"Conheço as suas obras, sei que você não é frio nem quente. Melhor seria se fosse frio ou quente!"

Assim, porque você é morno, não é frio nem quente, estou a ponto de vomita-lo da minha boca"

-Livro de apocalipse 3: 15 e 16.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela saúde física e mental, e pela oportunidade de estudar.

Agradeço aos meus pais, Cesar (meu King Kong) e Andrea (minha Rainha), que me educaram e me ensinaram a ser um homem, me moldaram para enfrentar o mundo. Abriam mão e enfrentaram medos por mim. Amo vocês, serei eternamente grato!

Agradeço a minha linda namorada Ana Lucia Rejala Sosa (minha Princesa), que com seu lindo sorriso me apoiou nesta empreitada como uma verdadeira companheira! Sem ela esta jornada teria sido ainda mais difícil e com baixa motivação, Obrigado Amor!

Devo grandes agradecimentos ao Professor Dr. Gleisson Alisson Pereira de Brito pela sua disponibilidade e pelos seus "pitacos" valiosos!

A minha orientadora Dra. Danúbia Frasson Furtado pela sua admirável pró atividade e inteligência. Ela por aceitar mais essa orientação. Em meio desta especialização em fisiologia do exercício, ela me deu oportunidade de fazer parte do mestrado em Biociências (UNILA), onde foi de fundamental importância para meu desenvolvimento. Obrigado Sensei!

RESUMO

A obesidade no mundo se encontra em expansão, acometendo pessoas de diferentes classes sociais, em diferentes faixas etárias vem sendo diagnosticada cada vez mais precocemente. Esta epidemia está associada a diversos fatores, dentre eles podemos citar três principais, tais como: a) rotina de trabalho e qualidade de vida, b) hábitos alimentares ruins, c) inatividade física. Este conjunto de vem sendo apontado como o mal da vida moderna por estudiosos e profissionais das diversas áreas da saúde, ou até mesmo pela própria mídia. O aumento da obesidade reflete um aumento de doenças associadas a inflexibilidade metabólica como doenças e complicações cardiovasculares, diabetes mellitus do tipo 2 (DM2), hipertensão arterial, resistência insulínica, entre outras. Hoje sabemos que o quadro de obesidade está associado a inflamação crônica de baixo grau instalada em determinados órgãos, causada por 6 gatilhos; a) ativação de receptores Toll-Like 4 e 2 por ácidos graxos saturados e lipopolisacarídeos derivados de bactérias intestinais, b) estresse no retículo dos adipócitos, c) hipoxia dos adipócitos, d) Proteínas moleculares associadas a danos, e) expansão do tecido adiposo na matriz extra celular, f) acúmulo ectópico de ácidos graxos. O exercício físico ganhou uma importância na medicina, por ser um potente agente promotor de um ambiente antiinflamatório, no tratamento de diversas fisiopatológicas, agindo de diferentes formas, dentre elas: a) aumento na produção de IL-6 pelo músculo, b) aumento momentâneo de hormônios imunomoduladores, c) diminuição da massa adiposa, e) mutação fenotípico de macrófagos e d) aumento da expressão da biogênese mitocondrial. Assim esta revisão tem o objetivo de compreender como o exercício físico pode melhorar o quadro inflamatório crônico de baixo grau em obesos e não obesos.

Palavras-chave: Flexibilidade metabólica; inflamação; obesidade.

ABSTRACT

Obesity in the world is expanding, affecting people of different social classes, in different ages. And it has being early diagnosed. This epidemic is associated with several factors, among them we can cite three majors' factors, such as: a) work routine and life quality, b) bad eating habits, c) physical inactivity. This set of factors has been pointed out as the evil of modern life by scholars and professionals from different health areas, or even by the media itself. The increase in obesity reflects an increase in diseases associated with metabolic inflexibility, such as cardiovascular diseases and complications, type 2 diabetes mellitus (DM2), hypertension, insulin resistance, among others. Today we know that the picture of obesity is associated with chronic inflammation of low grade installed in certain organs, caused by 6 triggers; a) activation of Toll-Like receptors 4 and 2 by saturated fatty acids and lipopolysaccharides derived from intestinal bacteria, b) reticulum stress of adipocyte, c) adipocyte hypoxia, d) damage-associated molecular proteins, e) expansion of adipose tissue in the matrix extra cellular, f) ectopic accumulation of fatty acids. Physical exercise has gained importance in medicine, as it is a potent agent promoting an anti-inflammatory environment, in the treatment of various pathophysiology's, acting by some means, among them are a) increase in IL-6 production by muscle, b) momentary increase of immunomodulatory hormones, c) decreased adipose mass, e) phenotypic mutation of macrophages and d) increased expression of mitochondrial biogenesis. Thus, this review aims to understand how physical exercise can improve low-grade chronic inflammatory conditions in obese and non-obese individuals.

Keywords: Metabolic flexibility; inflammation; obesity.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	8
1.1. OBJETIVO.....	9
2. METODOLOGIA.....	10
3. DESENVOLVIMENTO.....	11
4. CONCLUSÃO.....	29
REFERÊNCIAS.....	30

1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a obesidade como condição crônica caracterizada acúmulo excessivo de gordura corporal que pode causar prejuízos a saúde, ou ainda como aumento da lipogênese e diminuição da lipólise de maneira crônica. A nível de Brasil o Ministério da Saúde apontou em 2006 cerca de 42,7% da população estava acima do peso, em 2011 passou para 48%, hoje em 2018 se fala em quase 57%, isso corresponde a aproximadamente 118 milhões de pessoas com sobrepeso segundo o IBGE e alguns estudos da linha.

A progressão da obesidade não é muito animadora, de acordo com os dados referentes ao sobrepeso infantil teremos um aumento a medida que essa geração ganhar idade, sem mencionar os adultos que ainda ganham peso rapidamente. Em 2011 aproximadamente 40 milhões de crianças, com idade inferior a 5 anos, estavam acima do peso. Muito se é colocado que este aumento pode ser relacionado com o aumento da renda familiar, porém deste dado de 40 milhões de crianças, 30 milhões são de média e baixa renda de acordo com a OMS. Isso nos leva a questionar a qualidade do que se está comendo, além de uma mídia tendenciosa e mercado tendencioso, convergente para alimentos com alta densidade caloria. Estes alimentos são detentores de grandes quantidades de gorduras e açúcares, precursores do processo inflamatório.

O entendimento da causa pela qual a obesidade é instalada e provavelmente se desenvolve, é largamente discutido no meio acadêmico, um períodos prolongados de desequilíbrio energético caracterizado por um aumento da ingestão energética proporcionando ao organismo um armazenamento de energia pela lipogênese e uma eventual redução da taxa de gasto (lipólise), pode ser atribuído como um dos fatores. Tal período gera um estresse metabólico no tecido adiposo podendo ate mesmo estimular o acúmulo de gordura em locais incomuns ou inapropriados (acúmulo ectópico).

A redução da lipólise previamente comentado como um fator contribuinte para o desenvolvimento deste estado fisiopatológico, pode ser atribuída a inatividade física. Atualmente a rotina exaustiva de trabalho, condição econômica e baixa instrução da importância do exercício como promotor da saúde física e mental são considerados os fatores dificultadores da realização da atividade física. A atual economia do país faz com que a grande maioria das pessoas não tenha disponibilidade financeira de investir ou acabam olhando para esta parte da vida como desperdício de dinheiro e tempo. A condição de estresse do trabalho desanima aqueles que pretende aderir a atividade física após o período de trabalho, e os que escolhem antes da rotina de trabalho desanimam pelo cansaço acumulado.

A inflamação desencadeia uma interferência a sinalização hormonal, assim levando a uma cascata de eventos que proporcionam ao organismo a instalação da inflexibilidade metabólica.

O exercício físico vem sendo mostrado largamente como uma ferramenta para remediar diversos distúrbios fisiopatológicos, entre eles esta a obesidade e a inflamação crônica de baixo grau, esta responsável pela inflexibilidade metabólica.

1.1 OBJETIVO

Realizar uma revisão bibliográfica para elucidar os mecanismos imunometabólicos envolvidos na fisiopatologia da obesidade e os processos que permitem que o exercício físico exerça um papel antiinflamatório.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um trabalho de revisão bibliográfica, onde foi consultados livros, dissertações de mestrado, teses de doutorados e artigos disponíveis nas principais plataformas digitais como Google acadêmico, Lilacs, PubMed e Scielo. Para esta busca usamos os seguintes descritores; obesidade, inflamação crônica de baixo grau, imunometabolismo, flexibilidade metabólica, atividade física, e resistência a insulina.

Utilizamos os artigos que estavam nas revistas de maior impacto ou com maior números de citações.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 DESENVOLVIMENTO DA OBESIDADE E O ESTADO DE INFLEXIBILIDADE METABÓLICA.

A flexibilidade metabólica pode ser definida como capacidade do organismo em utilizar diferentes substratos de maneira predominante de acordo com sua disponibilidade (Bickel, 2004; Kelly et al., 2005, Brito 2012). Quando estamos falando de tecido adiposo (TA) temos uma segunda definição que pode ser definida pela responsividade para estímulos anabólicos (insulina) ou catabólicos (catecolaminas), expandindo (armazenando) e contraindo (mobilizando) os macronutrientes. A inflexibilidade metabólica é caracterizada então pela ineficiência do organismo em utilizar os substratos de acordo com sua disponibilidade, ou seja eles transitam de maneira pouco eficiente entre a predominância de ambos os substratos.

A insulina, produzida e secretada pelas células beta pancreática é provavelmente, o mais importante fator hormonal envolvido na regulação da lipogênese e na glicogênese. Os efeitos da insulina são iniciados pela ligação da insulina ao seu receptor específico na superfície celular, ativando a atividade tirosina quinase do receptor e iniciando a cascata de transdução do sinal, que culminará com a estimulação da lipogênese ou glicogênese por diferentes vias no TA, fígado e músculo.

O controle da lipólise no TA é complexo e envolve a interação de diversos fatores hormonais e neurais. As catecolaminas são as ativadoras primárias da mobilização dos AG do TA e são induzidas pelo jejum e atividade física. A noradrenalina, neurotransmissor do sistema nervoso simpático ao se ligar aos receptores β -adrenérgicos, os quais são acoplados às proteínas Gs na membrana plasmática dos adipócitos, transmitem um sinal estimulatório à enzima adenilil ciclase, a qual catalisa a conversão de adenosina trifosfato (ATP) em adenosina monofosfato cíclico (AMPc).

A cunho de um melhor entendimento podemos usar o seguinte exemplo: frente ao estímulo insulínico ou estado pós absorptivo proporcionado pela alimentação, temos uma oxidação predominante de glicose pelas células musculares e fígado, e o armazenamento de energia em forma de triacilglicerol no TA, em indivíduos metabolicamente flexíveis. Em um período de jejum este mesmo indivíduo detém de uma sensibilidade adequada as catecolaminas que o permite mobilizar AG do TA e glicose do fígado de maneira eficiente, liberando esses compostos na circulação, podendo ser usados como substratos energéticos por outros tecidos.

Em contra partida um organismo inflexível terá dificuldades durante o jejum para mobilizar lipídios do TA e oxidá-los no músculo, tendo supressão na oxidação da glicose também pelo músculo. Após o estado pós absorptivo a supressão da oxidação lipídica, e menor oxidação de glicose (Kelly et al., 2005)

O estado inflamatório instalado em diferentes tecidos como músculo, fígado e tecido adiposo resulta a resistência a ação de hormônios reguladores do metabolismo, isso parece ser a origem da disfunção e a base causal desta fisiopatologia (Saltiel e Kahn, 2001; Liang, 2006, Brito 2012). Pois estes tecidos são responsáveis por transportar e armazenar glicose no caso do músculo e do fígado e AG no TA. A mobilização e o

armazenamento dos principais macronutrientes para gerar energia é regida pelas catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) e pela insulina respectivamente

O AMPc gerado se liga as subunidades regulatórias da proteína quinase dependente de AMPc (PKA) ocorrendo a dissociação das subunidades catalíticas e a ativação da PKA. Uma vez estimulada, a PKA fosforila e ativa a lipase hormônio sensível (LHS) e subsequentemente, sua translocação do citosol para o glóbulo de gordura desencadeando a hidrólise dos TAG estocados (BELFRAGE et al., 1981; MORIMOTO et al., 2001; HOLM 2003; SU et al., 2003). Além da LHS, as perilipinas, proteínas que recobrem a superfície do glóbulo de lipídios protegendo-os da hidrólise, também são fosforiladas pela PKA durante o estímulo lipolítico. Estas proteínas, quando fosforiladas, sofrem modificação conformacional permitindo assim o acesso da LHS ao glóbulo de gordura (CLIFFORD et al., 2000; SZTALRYD et al., 2003) e subsequente hidrólise do triacilglicerol (TAG) em AG e glicerol.

A síndrome metabólica ou síndrome de resistência à insulina é um evento posterior a um período de resistência a insulina, o estresse metabólico nutricional provocado por um período sobre grandes quantidades de macronutrientes desencadeia uma descarga hormonal. Esta descarga vem simultânea ao estresse dos adipócitos que liberam fatores inflamatórios e o aumento de lipídios circulantes. Isso é uma resposta aguda que quando estendida gera a resistência à insulina precedente a síndrome metabólica (Shuldiner e Mclenithan 2004; Storlien, 2004; Zecchin, Carvalheira e Saad, 2002, Brito, 2012, Shannon et al., 2017).

Podemos citar alguns mecanismos que estão intimamente ligados a síndrome metabólica: a) capacidade oxidativa reduzida tanto no músculo esquelético como no tecido adiposo (Kim et al., 2000; Choo et al., 2006), b) altos níveis de substratos circulantes (Wolfe, 1998), c) acúmulo ectópico de lipídios (Bays et al., 2004), instalação de um quadro inflamatório (Ouchi et al., 2011).

3.2. GATILHOS PARA A INFLAMAÇÃO CRÔNICA DE BAIXO GRAU

A inflamação crônica de baixo grau, que esta instalada no tecido adiposo, músculo, fígado e também no hipotálamo, pode ter várias origens ou gatilhos que desencadeiam uma produção elevada de citocinas pro-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- alfa), e interleucina 1 beta (IL- 1 beta). Este estado inflamatório é diferente da clássica que é definida pelos sinais de vermelhidão, inchaço, febre e dor. Entretanto a resposta inflamatória associada a obesidade é uma resposta imunológica diferenciada, sendo um estado de inflamação metabólica ou metainflamação (Ouchi et al., 2011), sendo a provável base da inflexibilidade metabólica.

As vias desencadeadas do processo inflamatório não estão totalmente esclarecidas de maneira precisa, quando estamos nos referindo qual foi o evento primário ou qual via originou as demais, ou ainda se elas realmente estão relacionadas, entretanto temos vários mecanismos com um certo potencial que estão associados a esta fisiopatologia. Dentre eles estão: a) período prolongado de supernutrição; b) lipídios dietéticos e/ou endógenos; c) morte dos adipócitos; d) hipóxia; e) estresse mecânico; d) lipopolissacarídeos derivados do intestino.

3.2.1. PERÍODO PROLONGADO SUPERNUTRIÇÃO

Durante períodos prolongados, de condições de balanço energético positivo, como resultado temos a hipersecreção de determinados hormônios como: insulina, leptina, catecolaminas e outros hormônios.

Os adipócitos expostos a estas condições expandem em tamanho (hipertrofiam) e aumentam seu número (hiperplasia) para conseguir armazenar lipídios durante o estado anabólico gerado pela hiperinsulinemia. Contudo existe uma limitação espacial para a expansão do TA como para sua proliferação. Quando este limite é atingido gera um determinado estresse no TA que responde liberando adipocinas pró-inflamatórias como TNF-alfa, IL-1 beta e proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP1). A supernutrição pode resultar em um estado de máxima expansibilidade dos adipositos, desencadeando um fluxo excessivo e acúmulo ectópico de AG em tecidos periféricos como músculos e fígado (Bays et al., 2004).

3.2.2. LIPÍDIOS DIETÉTICOS E/OU ENDÓGENOS

As concentrações plasmáticas de AG é um fator de contribuição para o desenvolvimento da resistência à insulina em tecidos periféricos como os músculos (Boden et al., 1997; Boden et al., 2001). As várias espécies de lipídios que estão em níveis elevados devido a condição dietética ou obesidade também podem contribuir para a inflamação do tecido adiposo e resistência a insulina. Foi demonstrado que frente ao estímulo insulínico, concentrações plasmáticas elevadas de AG foi suficiente para reduzir a captação e oxidação da glicose, pelos mecanismos desencadeado por este hormônio.

As razões para a resistência à insulina que resulta na síndrome metabólica são 3: a) AG (em especial saturados de cadeia longa) parecem ser capazes de promover inflamação por se ligarem a receptores Toll-Like (TLRs), tais como TLR4 e TLR2 (Nguyen et al., 2007; Lee et al., 2004). Isso desencadeia uma cascata de sinalização intracelular que leva a expressão da fator nuclear kappa B (NF-κB) (Saad et al., 2016). Após ser ativado o NF-κB pode aumentar a síntese e secreção de citocinas pró-inflamatórias, como MCP1, TNF-alfa e IL-1 beta, por adipócitos, o que leva à infiltração de macrófagos pró-inflamatórios (tipo M1).

Outro mecanismo da síndrome metabólica além da inflamação são relacionados com a resistência a insulina estão; b) por níveis elevados de AG e c) acúmulo ectópico de AG, pois são considerados importantes moduladores da captação da glicose, devido a resistência à insulina e oxidação da mesma (Dresner et al., 1999; Randle, 1998 e 1994; Boden et al., 1994).

3.2.3. MORTE ADIPÓCITOS

Adipócitos mortos vão se acumulando no tecido adiposo de indivíduos obesos, estes enviam numerosos sinais que contribuem para a infiltração de macrófagos pró-inflamatórios do tipo M1 promovendo e facilitando o desenvolvimento de inflamação no TA (Fischer-Posovszky, P. et al., 2011), (Strissel, K. J. et al., 2007).

Estes macrófagos são derivados de monócitos do sangue que recebem uma sinalização que os fazem infiltrar no TA esta sinalização é realizada pela MCP1 (Lumeng, C. N. et al., 2007).

Após a infiltração os macrófagos proliferam em estruturas tipo coroa e migram através do TA (Haase, J. et al., 2014).

O receptor intracelular do tipo Nod-like (NLR), da família dos receptores de reconhecimento padrão (PRRs) também detectam processos decorrentes a obesidade que induzem sinalizações, tais como das proteínas moleculares associados a danos (DAMPs), que originam de adipócitos mortos (Jin, C. e Flavell, R. A., 2013)

Portanto as DAMPs derivadas de adipócitos estressados metabolicamente ou mortos influenciam NLR que consequentemente ativa o receptor NLR family pyrin domain-containing 3 (NLRP3) que leva maior expressão de IL- beta e IL-18 e a MCP1 sinalizando o recrutamento de mais macrófagos pró inflamatórios em direção ao TA (Shi, Y. et al., 2003), (Lamkanfi, M. e Dixit, V. M., 2009)

3.2.4. HIPÓXIA

Evidências apontam para o fato que a medida que um estado ou ambiente de grande hipoxia se instala no tecido adiposo, devido a grande expansão do tecido gerando uma redução na pressão parcial de oxigênio como resultado da diminuição da perfusão do tecido adiposo ou aumento no seu metabolismo, pode ser um iniciador da inflamação (Lee, Y. S. et al., 2014).

Obesidade em roedores e em humanos é bem descrita por induzir redução local da pressão parcial de oxigênio no tecido adiposo, já que a angiogênese mesmo que ativa não consegue acompanhar a velocidade de hipertrofia de hiperplasia do tecido (Gonzalez-Muniesa, P. et al., 2015), que está associada a uma expressão aumentada de Transportador de glicose isoforma 4 (Glut-4), Leptina, interleucina (IL-6), fator de crescimento vascular (Vegf) (Ye, J. et al., 2007; Quintero, P. et al., 2012; Trayhurn, P. et al., 2008; He, Q. et al., 2011).

A exposição do tecido adiposo em cultura submetidas em condições hipóxicas podem induzir mudanças na expressão gênica, incluindo a regulação positiva de numerosos genes que estão associados à inflamação (Trayhurn, P., 2013). Áreas submetidas a hipoxia estão correlacionados infiltração de macrófagos (Rausch, M. E. et al., 2008) Há evidências que indicam que a sinalização através da via inflamatória NF-κB pode ser aumentada em tecido adiposo sob condição hipóxica (Rius, J. et al., 2008)

Apesar das substanciais evidências de uma ligação entre hipoxia e o processo inflamatório, permanece obscuro se a condição tecidual á hipóxia é simplesmente uma consequência ou ajustamento da expansão do tecido adiposo ou uma causa direta contribuinte para a obesidade associada doença metabólica.

3.2.5. ESTRESSE MECÂNICO

Outro gatilho com potencial para induzir a inflamação é o estresse mecânico entre os adipócitos e o tecido conjuntivo que limita sua expansão. Os adipócitos posicionados de mais externamente interagem com membrana da matriz extracelular (ECM) que limita de maneira mecânica a diferenciação e expansão do TA em resposta à obesidade.

Os adipócitos são envolvidos em uma rede densa de proteínas da ECM, particularmente colágeno 1, que é altamente reticulado no TA (Williams, A. S. et al., 2015). Quando o armazenamento começa a exceder a capacidade espacial do TA, e obriga os adipócitos a entrar em atrito com o tecido conjuntivo que também tem seu limite de expansão, isso ativa a via RhoA-RoCK que leva a posterior ativação do NF- κ B.

3.2.6. LIPOPOLISSACARÍDEOS DERIVADOS DO INTESTINO

Recentemente vem sendo creditado a possibilidade que a obesidade pode ser responsável pelo aumento da permeabilidade intestinal, o que pode resultar em níveis circulantes mais altos de lipopolissacarídeos produzidos por determinadas espécies bacterianas intestinais Gram-negativas (Cani, P. D. et al., 2008). Esse lipopolissacarídeos derivados do intestino podem iniciar uma cascata inflamatória por meio da ativação do receptor Toll-like 4 (TLR4), nos adipócitos (Saad, M. J. et al., 2016)

Os lipopolissacarídeos derivados de intestino podem ser importantes quanto gatilho inflamatório, particularmente na gordura visceral, ou podem atuar como agente amplificador/contribuinte dos efeitos de um gatilho inflamatório anterior. A inflamação no tecido adiposo mesentérico (que envolve o intestino) é essencial para sua expansão em resposta à supernutrição (Kim, J. Y. et al., 2007), (Wernstedt Asterholm, I. et al., 2014). Por sua vez, a expansão desse depósito adiposo pode ser um fator de proteção que previne a disseminação sistêmica de antígenos intestinais. Adicionalmente os maiores níveis circulantes de lipopolissacarídeos são encontrados em humanos com diabetes mellitus tipo 2 em comparação com humanos saudáveis (Jayashree, B. et al., 2014).

3.3. RESISTÊNCIA À INSULINA E INFLAMAÇÃO

Parece muito claro que o organismo interage de maneira bem precisa para manter um bom funcionamento frente a mudanças que ocorrem não só na disponibilidade do nutriente, mas também para responder a condições ambientais, ou seja, exercício ou a inatividade física, jejum ou dietas restritas ou hipercalóricas (com excesso de diferentes macronutrientes). A supernutrição rica em AG e carboidratos pode levar a um acúmulo intramuscular de AGs, diferente do gerados por ajustamento ao treinamento em atletas de endurance, pois estes apresentam os triglicerídeos intramusculares próximos as mitocôndrias (Goodpaster et al., 2000; Martin, 1996; Abernethy et al., 1990; Brito, 2012).

A interação metabólica entre AG e glicose é alvo de vários estudos, após ser demonstrado que as altas concentrações de AG interferem na captação de glicose, por inibir enzimas da via glicolítica (Randle et al., 1963).

Resistência à insulina é caracterizada por uma resposta fisiológica que inviabiliza a flexibilidade metabólica, ou seja, dificultando a utilização de glicose e também interferindo no armazenamento de AGs, e no armazenamento e na produção de glicose hepática. Inicialmente parece que a resistência a insulina é um reposta a um dos gatilhos, O excesso de AG no sangue pode fosforilar o receptor de insulina em um resíduo de treonina, impedindo que ocorra a cascata de reações que promoveriam o transporte de glicose para o interior da célula.

Como uma observação geral, indivíduos com obesidade que são resistentes à insulina exibem um alto grau de inflamação do tecido adiposo, enquanto pacientes com obesidade que permanecem sensíveis à insulina não exibem inflamação do tecido adiposo (Hardy, O. T. et al., 2011), (Kloting, N. et al., 2010).

O organismo após sacrificar uma parte da flexibilidade metabólica, realiza uma tentativa para preservar o armazenamento de energia que realizou expandindo o TA, então reduz o gasto energético, sendo uma das maneiras pelas quais é desenvolvimento de resistência a sinais lipolíticos ou termogênicos desenvolvido pela ação das catecolaminas.

A soma dos gatilhos inflamatórios mencionados acima são responsáveis por desencadear a síntese de citocinas pró-inflamatórias, a soma destes sinais inflamatórios gerados pela obesidade realizam uma convergência, atuando em um processo de fosforização do resíduo de treonina do receptor de insulina (IR). (Hirosumi, J. et al., 2002), (Solinas, G. et al., 2007; Witczak, C. A. et al., 2006; Chiang, S. H. et al., 2009; Baker, R. G. et al., 2011).

Uma outra causa para o resultado de resistência insulínica é a diminuição da ativação de proteínas envolvidas na sinalização da insulina como por exemplo, o receptor de insulina (IR), o substrato para o receptor da insulina (IRS), a a fosfatidil inositol 3-quinase (PI-3K) e a proteína quinase B (PKB)(Dresner et al., 1999). Este evento é dependente do tipo e do tempo em que o substrato é exposto (Hirabara et al., 2007). Vias de sinalização inflamatória podem gerar um mecanismo de interferência de maneira direta ou indiretamente na ação da insulina em seu receptor. São considerados os agentes de maior peso na resistência à insulina as citocinas TNF-alfa e a IL-1 beta, estas que são liberadas por macrófagos que residem no TA e pelo próprio TA.

Parece que não esta claro qual o grau de interferência e ação das vias chave dos processos inflamatórios, FN-kB e c-Jun N-terminal Kinase (JNK), e em quais tecidos os seus papeis estão mais atuantes, no que se refere a interferência na ação da insulina. Os adipositos parecem ser mais susceptíveis a atividade da JNK.

Trabalhos que usaram nocaute de vias de sinalização inflamatórias como as vias NF-kB e c-jun N-terminal kinase (JNK)112-113, entre outras moléculas, segregam claramente a ligação entre obesidade e resistência à insulina (Vandanmagsar, B. et al., 2011), (Holland, W. et al., 2007; Shi, H. et al., 2006; Nakamura, T. et al., 2010;

Hotamisligil, G. S., 2010; Summers, S. A., 2010; Saberi, M. et al., 2009; Wellen, K. E. et al., 2007; Lesniewski, L. A. et al., 2007).

Experimentos realizados in vitro com células musculares de ratos, demonstraram que TNF- α inibe a absorção de glicose estimulada por insulina (Begum e Ragolia 1996; Del Aguila et al. 1999). Agregado ao fato de que o processo de inflamação está fortemente ligado a resistência a insulina dois estudos mostraram que camundongos com deficiência nos receptores Toll-Like ou camundongos nocaute para esses receptores foram protegidos da resistência à insulina quando submetidos à infusão de glicose ou dieta hipercalórica que promove a instalação da obesidade (Shi, H. et al., 2006).

Outra causa para o resultado de resistência insulínica é a diminuição da ativação de proteínas envolvidas na sinalização da insulina como por exemplo, o receptor de insulina (IR), o substrato para o receptor da insulina (IRS), a fosfatidil inositol 3-quinase (PI-3K) e a proteína quinase B (PKB) (Dresner et al., 1999). Este evento é dependente do tipo e do tempo em que o substrato é exposto (Hirabara et al., 2007).

3.3.1 INFILTRAÇÃO DE MACRÓFAGOS

A secreção das citocinas depende da atividade de diferentes células na região do TA, em humanos em repouso, 30 % da produção de IL-6 é da região do TA, mas apenas 10% realmente é fruto do TA, o restante é sintetizado por macrófagos infiltrados no TA (Mohamed-Ali 1997; Fried, 1998). Esta infiltração no TA é provavelmente atribuída aos gatilhos como acima citados; supernutrição, lipídios dietéticos e/ou endógenos, adipócitos mortos.

Atribuímos a estes gatilhos a razão da infiltração por influenciarem na liberação de MPC1, que é responsável por recrutar macrófagos tipo M1 (macrófagos classicamente ativos), ou seja, o estado de ativação dos macrófagos. Estas células imunitárias podem ser fenotipicamente alteradas para tipo M2 ou macrófagos alternativamente ativos (Wisniewsky et al 2009). O estado de ligação compete ao padrão de expressão de citocinas, podendo ser elas pró-inflamatórias ou anti-inflamatória (M1 e M2 respectivamente).

3.4. RESISTENCIA AS CATECOLAMINAS

Em uma pessoa flexível metabolicamente, tem seu TA regulado por sinais anabólicos dependente da insulina, e por sinais catabólicos dependentes das catecolaminas, adrenalina e noradrenalina como discutimos acima. Numerosos estudos associam que a obesidade está associada à resistência tanto à leptina como às catecolaminas (Arner, P., 1999; Knight, Z. A. et al., 2010; Caro, J. F. et al., 1996; Diano, S. et al., 1998; Ozcan, L. et al., 2009; Zhang, X. et al., 2008; Collins, S. et al., 1997; Gettys, T. W. et al., 1995).

A falha ou incapacidade dos adipócitos em responder à estimulação adrenérgica faz com que os AG tenham pouca ou nenhuma mobilização, isso somado a resistência à insulina e deixa os adipócitos metabolicamente inflexíveis (Saltiel, A. R., 2012), (Arner, P., 1999).

De modo semelhante ao que acontece na resistência à insulina, a resistência às catecolaminas é definida como a falha na montagem da cascata de reações que geram uma resposta fisiológica efetiva. Nos atendo a nível molecular das reações, a resistência às catecolaminas é expressa pela redução da sinalização β -adrenérgica gerada pelo sistema simpático, que tem como resultado a redução da lipólise e da termogênese. Foi demonstrado em camundongos, que a resistência às catecolaminas demonstrou contribuir para o desenvolvimento da obesidade (Collins, S. et al., 1997), (Gettys, T. W. et al., 1995).

É sabido que a resistência às catecolaminas em indivíduos com algum nível de obesidade é um contribuinte para a instalação e desenvolvimento da obesidade (Bougnères, P. et al., 1997; Reynisdottir, S. et al., 1994; Horowitz, J. F. E Klein, S., 2000).

Os mecanismos exemplificados de maneira clara para justificar a resistência aos hormônios que se ligam a receptores β -adrenérgicos na obesidade ainda não se encontram, mas algumas vias vem sendo implicadas, são elas;

- a) caracterizadas pela expressão reduzida dos receptores β_2 e β_3 -adrenérgicos (Lowell, B. B e Bachman, E. S., 2003);
- b) baixa biogênese mitocondrial (Sakamoto, T. et al., 2016);
- c) aumento da expressão do receptor de TGF β que é ALK7 (Guo, T. et al., 2014);
- d) redução da atividade das vias pós-receptor, por exemplo, pela ativação de fosfodiesterases AMPc (Mowers, J. et al., 2013).

As vias citocinas JNK e NF- κ B são consideradas de natureza catabólica e associadas ao aumento da lipólise como resposta aguda, porém estudos indicam que sua influência a longo prazo acarreta em redução da expressão de vários genes envolvidos na lipólise e na termogênese, como a HSL. (que codifica lipase sensível a hormônios também conhecida como LIPE) e UCP1 (Mowers, J. et al., 2013). Por exemplo, o tratamento agudo dos adipócitos com TNF promove a lipólise, enquanto o tratamento prolongado com TNF causa resistência às catecolaminas e, portanto, reduz a lipólise (Mowers, J. et al., 2013).

Pré adipócitos iram se diferenciar em adipócitos maduros para aumentar a capacidade de armazenamento de tecido adiposo, estes também são capazes de libertar hormônios mobilizadores de energia, como IL-6 e fator 1 de pré-adipócitos como resposta a determinados sinais (Tchkonia, T. et al., 2013), (Chung, S. et al., 2006).

3.5. EXERCÍCIO FÍSICO COMO AGENTE MEDICINAL, IL-6, E RESTABELECIMENTO DA FLEXIBILIDADE METABÓLICA

O exercício físico é um importante promotor é uma opção terapêutica para o tratamento de diversas enfermidades ocasionadas pela obesidade (ACSM,2001; ADA, 2003). O exercício medeia diversas alterações hormonais, metabólicas e endócrinas no momento da atividade e minutos depois, estas estão fortemente ligadas aos componentes das cargas de treinamento como, volume intensidade e densidade.

3.5.1 METABOLISMO OXIDATIVO

O metabolismo oxidativo da glicose e dos AGs estão reduzidos no músculo esquelético e no tecido adiposo na obesidade e em organismos resistentes à insulina (Sutherland et al 2009; Brito 2014). Isso leva a uma diminuição da expressão e na atividade de importantes enzimas envolvidas na biogênese mitocondrial (Peluso e Margarucci et al., 2001; Kelly et al., 2002; Brito 2012).

As mitocôndrias regulam a dinâmica da energia celular e o metabolismo de uma forma altamente dinâmica, permitindo um rápido e preciso ajustamento às mudanças no fornecimento e demanda de energia celular.

Esta bastante claro na literatura que ocorre a diminuição da expressão do coativador 1 alfa do receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PGC-1 alfa) nos tecidos de pessoas com resistência à insulina, e que o aumento na expressão desta proteína esta associada a melhora da sensibilidade em tecidos como no tecido adiposo e músculo (Hammarstedt et al., 2003; Brito 2012). Agonistas dos receptores ativados por proliferadores de peroxissomos (PPAR- γ) induzem a biogênese mitocondrial por serem ativados pela PGC-1 alfa, induzindo a biogênese mitocondrial no TA e no músculo esquelético(Choo et al., 2006).

A PGC-1 alfa é um coativador de transcrição que leva a ativação de dois outros fatores de transcrição mitocondrial como fator respiratório nuclear 1 e 2 (NFR-1 e -2), e o fator de transcrição mitocondrial (Tfam) (Gleyzer et al., 2005; Jager et al., 2007). Portanto quando expresso a PGC-1 alfa desencadeia a expressão aumentada de proteínas envolvidas na cadeia respiratória e de enzimas envolvidas na oxidação de ácidos graxos no músculo esquelético e no TA (Tiraby et al., 2003; Lin et al., 2001)

No momento da atividade física, a contração muscular leva à alterações sarcoplasmáticas de cálcio. Esta alteração é fundamental, pois ativa respostas transcricionais, desencadeando síntese de proteínas e, consequentemente a ajustamentos ao treinamento. O ajustamento pode ser por meio da atividade de enzimas quinase, calmodulina dependente quinase (CaMK), e a cálcio dependente de proteína C, esta parece estar ligada a atividades de alta intensidade (Hawley et al., 2006; Coffey e Hawley 2007).

Estímulos de treinamento que estão associados a modificações da razão de ATP baixo, e AMP alto, níveis elevados da cálcio e baixos de glicogênio muscular estão fortemente relacionados com ajustamentos metabólicos ligados ao aumento da

atividade da proteína AMP quinase (AMPK) e a mitógeno ativador de proteína quinase (MAPK) (Nader, 2006; Psilander et al., 2013). Isso parece levar à ativação da PGC-1 alfa e subsequente expressão do gene responsável pela biogênese mitocondrial (Lin et al 2005).

AICAR, um ativador da AMPK, se mostrou eficiente em aumentar a expressão de PGC-1 alfa e a biogênese mitocondrial (Lee et al., 2006).

Estudos recentes apontam que há uma associação entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROS) com a biogênese mitocondrial devido ao aumento da PGC-1 alfa (Kang et al., 2009; Power et al., 2011) aparentemente desencadeada pela AMPK.

A PGC-1 alfa é um co-fator de transcrição que é responsável por ativar mecanismos de regulação do metabolismo celular, sendo hábil em modificar a fenotipicamente a bioenergética do músculo, pois pode torná-lo mais oxidativo e menos glicolítico (Liang et al., 2006). De modo mais preciso, ainda não está claro, mas parece estar associado o baixo conteúdo do glicogênio muscular e ao aumento da expressão da PGC-1 alfa.

A via de sinalização da PGC-1 alfa é associada na regulação de vias inflamatórias, que são observadas no estado fisiopatológico da obesidade (Gauthier et al., 2011; Yang et al., 2010; Salminen et al., 2011). Em confirmação, a AMPK mostrou ser eficiente para inibir o quadro inflamatório em diferentes patologias crônicas (Bai et al., 2010; Nath et al., 2005). A AMPK tem vários mediadores, que desencadeiam uma resposta com efeitos anti-inflamatórios além da já citada, SIRT1 (sirtuina), a p53 (proteína de peso molecular 53kDa), o Forkhead box O (FoxO) (Salminen et al., 2011), estes inibem a atividade do fator nuclear kB (NF-kB), consequentemente a resposta inflamatória proporcionada por TNF- alfa.

3.6. EXERCÍCIO FÍSICO, ALTERAÇÕES NAS CONCENTRAÇÕES DE IL-6 E INFLAMAÇÃO

O exercício físico com os componentes da carga do treinamento devidamente equalizados, são indutores hábeis de um ambiente fisiológico anti-inflamatório, por modular eficientemente a produção de citocinas anti inflamatórias principalmente no músculo esquelético, e modificar fenotipicamente as células imunitárias (macrófagos) no TA (Pedersen e Pedersen, 2005).

O exercício aumenta a liberação de adrenalina, cortisol, hormônio do crescimento, epinefrina, prolactina e outros fatores que têm efeitos imunomoduladores (Nieman, 2003; Handschin e Spiegelman, 2008).

A contração muscular é capaz de proporcionar um translocamento de proteínas envolvidas no transporte de substratos como triglicerídeos e AG de cadeia longa, mediado pela ação da FAT/CD36 (translocase de AG), e do GLUT- 4 aumentando a captação de glicose entre 7 a 20 vezes mais que no estado basal. A GLUT-4 é translocada em uma resposta aguda. Esta ação não é mediada por hormônios, mas sim parece estar associada a mecanotransdução (Powers et al., 2011, Ide et al., 2010; Bonen et al., 2000; Musi et al., 2001). A expressão de outras proteínas envolvidas no

metabolismo lipídico também são aumentadas, são elas a proteína ligante de AG da membrana plasmática (FABPpm) e proteína translocadora de ácidos graxos (FATP).

A expressão de proteínas envolvidas na sinalização insulínica é aumentada frente a estímulos do exercício físico e a funcionalidade do receptor de insulina, IRS-1, PI3K, proteína quinase B (PKB/AKT) e GLUT-4 (Jessen et al., 2003; Christy et al., 2002; Ezaki et al., 1992; Brito, 2012). Agregando aos achados acima, o treinamento aeróbico parece ser eficiente em elevar a expressão proteica de GLUT-4 no músculo esquelético, e o aumento da atividade da PI3K em humanos (Houmard et al., 1991; Oumard et al., 1993; Dela et al., 1994; Houmard et al., 1999; Kirwan et al., 2000).

O exercício físico é um potente meio para ser utilizado como intervenção não farmacológica para desenvolver efeitos anti-inflamatórios (Gleeson et al., 2011). Este ambiente pode ser adquirido por: a) diminuição da massa adiposa, b) menor produção de citocinas pró- inflamatórias, c) produção de citocinas anti-inflamatórias (Petersen e Pedersen, 2005; Mathur e Pedersen, 2008). A IL-6 tem sua concentração aumentada em até 100 vezes em atividade cíclica prolongada, esta proteína pode ser produzida por várias células ou tecidos como, TA, macrófagos, leucócitos, cérebro, fígado e músculo. Este aumento de 100 vezes na prática desportiva é atribuído ao músculo esquelético como origem. Quando derivado do músculo as citocinas são chamadas de miocinas. Além da IL-6 outras miocinas são elevadas mediante ao exercício interleucina 15 (IL-15), interleucina 10 (IL-10) e IL- 1ra, estas exercem a função de inibir TNF-alfa e IL- beta respectivamente (Gleeson et al., 2011; Steensberg et al., 2003; Petersen e Pedersen, 2005).

Ainda falando de um ambiente anti- inflamatório mediado pelo exercício, podemos incluir como imunomoduladores secretados por este estímulo estão homônimos como adrenalina, cortisol, GH (hormônio do crescimento), proteínas do choque térmico. Adicionalmente o cortisol elevado pelo exercício exerce uma mudança fenotípica nos macrófagos do tipo M1 (Kawanishi et al., 2010), e reduz o número de monócitos pró- inflamatórios (Timmermen et al., 2008).

Outro possível ajustamento proporcionado pelo treinamento é a redução da expressão de receptores Toll Like em macrófagos e monócitos (Petersen e Pedersen, 2005; Pedersen e Febbraio, 2008; Gleeson), reduzindo a resposta inflamatória.

3.6.1. IL-6, ORIGEM E CONSIDERAÇÕES

A IL-6 é produzida por uma diversidade de células, mas as principais fontes in vivo são monócitos, macrófagos, fibroblastos e células endoteliais. Há outras células conhecidas por expressar IL-6 incluem queratinócitos, osteoblastos, células T, células B, neutrófilos, eosinófilos, mastócitos, células do músculo liso (Akira et al., 1993), e as células do músculo esquelético (Nagaraju et al. 1998).

A IL-6 parece ser produzida durante a contração músculo esquelética concêntrica, ainda não está completamente claro qual estrutura dentro do músculo é responsável pela produção, evidenciando que cultura em celular os mioblastos demonstraram ser capazes de produzir IL-6 e outras citocinas (Bartoccioni et al., 1994; De Rossi et al., 2000).

A atividade contrátil gera uma grande liberação do cálcio no citoplasma, o cálcio por sua vez que controla uma gama diversificada de funções celulares incluindo expressão e proliferação de genes, que durante a atividade contrátil prolongada ou de alta intensidade resulta em aumento do mRNA da IL-6 no músculo esquelético (Keller et al. 2001; Berridge 1993; Ghosh e Greenberg 1995).

O exercício físico induz a produção de IL-6 nos músculos altamente ativos, gerando um consequente aumento sistêmico, que pode ser facilitado pelo jejum ou em maior magnitude e velocidade quando o glicogênio muscular está com o conteúdo baixo por dietas restritivas ou à medida que a atividade se estende e consome. IL-6 derivada de músculo interfere a produção de TNF- α , portanto, pode ser um importante ferramenta na mediação dos efeitos benéficos para a saúde do exercício.

Algumas evidências emergentes sugerem que a IL-6 também pode estar envolvido em outras vias metabólicas. Os papéis biológicos da IL-6 derivada de músculo foi investigada em estudos em qual IL-6 recombinante humana (rhIL-6) foi infundida em voluntários para imitar as concentrações de IL-6 observadas durante o exercício prolongado assim foi possível demonstrar que a concentração fisiológica aumentada no exercício de IL-6 induziu lipólise, e deveria ser classificada como um fator lipolítico

A hipótese do possível envolvimento da IL-6 estar relacionada no metabolismo da gordura é apoiado também pelo trabalho realizado por Wallenius et al. (2002), no qual mostram que ratos com deficiência de IL-6 desenvolvem prematuramente um nível alto de obesidade em comparação com ratos do grupo de controle sem essa deficiência. Também demonstrado em ratos a infusão de IL-6 demonstrou se hábil em aumenta os níveis de triglicerídeos séricos e AGL em maneira dose dependente (Nonogaki et al., 1995).

3.6.2. CARBOIDRATOS, GLICOGÊNIO E IL-6

O consumo de carboidratos e sua influência na expressão e liberação de IL-6 vem sendo investigada em vários estudos, onde mostram que a ingestão de carboidratos atenua a elevação do IL-6 no plasma durante atividades cíclicas de longa duração (Starkie et al. 2001). Porém a ingestão não tem efeito sobre o aumento induzido pelo exercício nos níveis de RNAm de IL-6 no músculo de trabalho, mas diminui a velocidade e a magnitude da liberação de IL-6.

O pico de plasma IL-6 durante o exercício mostrou uma correlação com atletas com menor tempo de prova, ou seja, maior intensidade de corrida, consequentemente, melhores níveis de VO₂max, isso pode estar ligado a via metabólica e a possível ação da IL-6 na manutenção da glicose (Ostrowski et al., 1998).

Foi demonstrado ainda que o consumo de carboidratos durante o exercício diminui a resposta da IL-6 ao exercício (Niehlsen, 1996). Outros achados demonstraram que a ingestão de carboidratos durante o exercício foi capaz de abolir o aumento induzido pelo exercício da IL-6, mas não no IL-6mRNA no músculo esquelético (Schjerling 2001).

Em contra partida evidências indicam que a depleção de glicogênio desempenha um grande papel facilitador para respostas da IL-6 ao exercício em diferentes

intensidades (Keller et al., 2001; Steensberg et al. 2002; Chan et al. 2004). Protocolos que trabalham com intensidade vigorosa ou moderada provavelmente esgotariam glicogênio significativamente mais do que os protocolos de baixa intensidade (Gollnick et al., 1974). Como prova disso, Steensberg et al. (2002) demonstraram associações entre músculo conteúdo de glicogênio e a resposta do mRNA da IL-6.

3.6.3. ATIVIDADE CONTRÁTIL E IL-6

Além da intensidade e duração, a característica da contração muscular no exercício, também influencia na relação com o aumento de IL-6 provocado pelo exercício.

A atividade contrátil, ciclo de alongamento e encurtamento (CAE) da musculatura gera micro lesões ou microtraumas adaptativos (MTA) como proposto por Smith et al. (2000), estes MTA são ocasionados por diferentes manifestações de contração muscular sendo elas mais vigorosas ou de menor vigor, ou seja, atividades contrateis de diferentes magnitudes levam a diferentes processos de MTA (Smith et al., 2000). Os MTA são caracterizados por danos as proteínas estruturais do citoesqueleto, desorganização na estrutura miofibrilar, rompimento, alargamento prolongamento da linha Z e assim levando ao comprometimento e ineficiência da ancoragem dos filamentos grossos aos filamentos finos decorrentes as ações motoras do treinamento de força. Esse processo de ruptura da estrutura resulta na liberação de proteínas intracelulares como mioglobina e creatina quinase (CK) (Gibala et al., 2000).

Estudos utilizando modelos de exercícios em que CK atingiu o pico um dia após o exercício não mostraram associação entre níveis IL-6 e CK máximos (Ostrowski, 1998 e 1999). Croisier (1999) não conseguiu encontrar uma associação entre o aumentos dos níveis circundantes de IL-6 e danos musculares. Em estudos do grupo Schjerling mostrou que o treinamento induziu um aumento da mioglobina circulante em resposta a um exercício, enquanto que o aumento na IL-6 não foi influenciado por um efeito de treinamento. Portanto podemos considerar, que o aumento da IL-6 no alongamento seja causado pelo período de oclusão no músculo esquelético. Ou seja, a elevação da IL-6 nesta atividade pode ser muito mais pelo evento de isquemia e reperfusão do que pelo fato de haver algum dano na estrutura proteica estrutural.

É muito provável que o aumento enorme e imediato da IL-6 em resposta ao exercício de alongamento seja independente do dano muscular, enquanto o dano muscular como tal é seguido de mecanismos de reparação, incluindo a invasão de macrófagos no músculo que leva à produção de IL-6. De fato parece que a elevação da IL-6 no treinamento resistido (treinamento de força) parece estar associada a restrição do fluxo sanguíneo no músculo devido ao momento de tensão do músculo sobre os vasos sanguíneos.

Aumentos dos níveis intracelulares de cálcio e o aumento da formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) também são capazes de ativar a transcrição fatores que são conhecidos por regular a síntese de IL-6. A medida que a atividade contrátil muscular se estende em uma determinada faixa de tempo em intensidades moderadas os estoques de glicogênio diminuem, ou em intensidades elevadas há um desvio bioenergético para o componente glicolítico tornando mais predominante tentativa de atender a demanda energética. Em confirmação foi demonstrado que a

IL-6 inibe a atividade da enzima glicogênio sintase e acelera a atividade da enzima glicogênio fosforilase (Kanemaki 1998). Colaborando com a hipótese da participação da IL-6 também na bioenergética injeção de IL-6 humana recombinante (rhIL-6) em humanos aumentou a concentração de glicose hepática em jejum de uma maneira dose-dependente (Tsigos,1997).

O aumento transitório da IL-6 circulante durante o exercício parece ser responsável pelo subsequente aumento dos níveis circulantes de outras citocinas de ação antiinflamatória, são elas IL-10 e IL-1 (IL-1RA), além de também estimular a liberação de cortisol nas glândulas adrenais .

3.6.4. HIPERTROFIA MUSCULAR E IL-6

No corpo humano, o músculo esquelético é o maior órgão em extensão. Durante o exercício, devido à contração muscular esquelética, ocorre a produção e a liberação pelo miócito da IL-6, agindo no próprio músculo e em diferentes órgãos do corpo humano, exercendo efeitos autócrinos e endócrinos, influenciando o metabolismo em diversos tecidos.

As células satélites, que estão localizadas na lâmina basal muscular, e que são responsáveis por algumas das "portas" ou vias da hipertrofia ou de regeneração das miofibrilas. A IL-6 aparece ser uma sinalizadora nesse processo. Demonstrou-se que a IL-6 possui essa ação local, depois de produzida e liberada pelo músculo durante e logo após o exercício, elevando sua concentração nas fibras musculares em atividade, criando estímulo para a ativação, proliferação e diferenciação das células satélites, originando mioblastos, levando a um aumento da massa muscular e contribuindo assim para a hipertrofia muscular.

Mitchell e colaboradores (2013) estudaram a relação da resposta entre IL-6 e o exercício de resistência e a magnitude da hipertrofia muscular induzida por este tipo de exercício. O resultado, a resposta da IL-6 foi significativamente relacionada com a magnitude da hipertrofia das fibras musculares em homens jovens, com o treinamento físico durante 16 semanas.

McKEY e colaboradores (2009), em pesquisa com grupo de homens, investigaram a produção de IL-6 e sua sinalização nas células satélites na musculatura, produzidas e liberadas pela contração muscular com os exercícios de força. Observou-se que a IL-6 produzida pelo exercício tem papel fundamental na atuação nas células satélites, durante a proliferação e no acréscimo de material miogênico para o componente proliferativo, além da IL-6 contribui significativamente no reparo do dano muscular.

3.6.5. TNF-ALFA

TNF-alfa é uma citocina pró-inflamatória, sintetizada como uma proteína com massa molecular de 26 kDa. Ela passa por uma clivagem antes de ser liberada para a circulação como uma molécula solúvel. Estudos indicam que a inatividade física e a hipertrofia do tecido adiposo levam ao aumento da expressão de TNF-alfa, tendo ações predominantemente autócrinas e parácrinas (Pedersen e Febbraio, 2008).

Outros fatores como a adiposidade central (abdominal) (Yudkin, 2007) estão associados a um sistema desencadeador da inflamação crônica de baixo grau (Festa et al., 2002; Handschin e Spiegelman, 2008).

Originalmente pensava-se que a razão para o aumento observado dos níveis séricos desta citocina em indivíduos obesos fosse a superprodução realizada pelo excesso de tecido adiposo. Entretanto, atualmente tem sido reconhecido que esse aumento é devido à infiltração de macrófagos M1 no tecido adiposo. Independente do agente responsável pelo aumento de TNF-alfa, inúmeros achados demonstram que níveis elevados desta citocina estão relacionados com a resistência à insulina e, consequentemente, com a etiologia da DM2.

O TNF-alfa reduz a oxidação de ácidos graxos nos músculos esqueléticos por meio de efeitos mediados pela indução da proteína fosfatase 2C e supressão da AMPK. As taxas reduzidas de oxidação dos ácidos graxos são acompanhadas por acúmulo de lipídios bioativos, como triacilgliceróis que por sua vez, são conhecidas por ativar a proteína quinase C e inibir a função do IRS.

Uma investigação confirmou que uma dieta hiperlipídica aumenta a expressão de TNF-alfa, e outros fatores que caracterizam o aumento do processo inflamatório no tecido. Em humanos também se demonstrou que o excesso de peso (IMC > 25 kg/m²) contribui para o aumento dos níveis séricos de TNF-alfa, apresentando correlação inversa entre o aumento desta citocina e o metabolismo da glicose (Winkler G. et al., 2003).

Adicionalmente, o TNF-alfa parece ativar o NF-kB, o que leva a uma série de alterações inflamatórias nos tecidos. Essas alterações inflamatórias nos tecidos resultam na inflexibilidade metabólica. Entretanto, diversos estudos demonstraram que a redução de peso e a redução de gordura visceral, especificamente, podem aumentar os níveis de adipocinas anti-inflamatórias, como adiponectina e IL-10, e reduzir os níveis de adipocinas pró-inflamatórias, como TNF-alfa, resistina e IL-6 (Arslan N. et.al. 2010, Galic S. et. al. 2010).

Ropelle *et al* (2010) demonstraram que a IL-10 pode exercer importante ação anti-inflamatória no sistema nervoso central, a infusão de IL-10 diretamente no hipotálamo inibe a ação inflamatória do IkKB/NF-kB nessa região do cérebro de ratos obesos, aumentando a sensibilidade à ação da leptina e da insulina nos neurônios dessa região, resultando em diminuição na ingestão alimentar/calórica e melhorando o controle do balanço energético.

TNF-alfa prejudica a sinalização do receptor de insulina (Hotamisligil et al. 1994), inibe lipoproteína lipase (LPL) e estimulantes lipólise em adipócitos (Patton et al., 1986). O resultado aumento dos ácidos graxos circulantes não esterificados pode estar envolvido na contribuição da resistência à insulina (Boden, 1997).

Experimentos in vitro com células musculares de ratos demonstraram que o TNF-alfa inibe a absorção de glicose estimulada por insulina (Begum e Ragolia 1996; Del Aguila et al. 1999). O mesmo resultado foi obtido em ratos in vivo, em que a absorção da glicose estimulada por insulina também é inibida pela infusão de TNF-alfa (Youd et al., 2000).

Estudos epidemiológicos têm demonstrado forte associação entre obesidade e inatividade física, ou sedentarismo, e a associação inversa entre atividade física, índice de massa corpórea (IMC), razão cintura-quadril (RCQ) e circunferência de cintura (Ciolac et al., 2004). Entretanto um número considerável de artigos demonstram que a obesidade central, circunferência abdominal e do quadril estão associadas a inflexibilidade metabólica.

Outras miocinas relacionadas ao exercício físico

A IL-15 é expressa no músculo esquelético humano e foi identificada como um fator anabólico no crescimento muscular. Além do seu efeito anabolizante no músculo esquelético demonstrada *in vitro* e *in vivo*, a IL-15 parece desempenhar um papel no metabolismo lipídico (Nielsen e Pedersen, 2007). A secreção de IL-15 do tecido muscular pode modular a massa gordurosa visceral em através de um mecanismo endócrino.

Os níveis de mRNA de IL-15 foram regulados positivamente no músculo esquelético humano seguindo um treinamento de força (Nielsen et al., 2007) sugerindo que IL-15 pode acumular dentro do músculo como consequência de treinamento resistido regular.

A IL-17A estimula as citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas em várias células alvo que promovem inflamação e recrutamento de neutrófilos. Em contraste, a IL-10 foi postulada como a principal molécula responsável pelo início de respostas anti-inflamatórias. IL-20 é uma citocina pleiotrópica, que possui potentes efeitos inflamatórios, angiogênicos e quimioatrativos.

Os indivíduos obesos têm níveis menores de IL-20 basal e maior IL-10 e IL-6 do que pessoas magras, mas nenhuma diferença significativa foi observada para IL-17. Na literatura esta cada vez mais evidente as correlações positivas entre a IL-10 e o peso corporal, percentual de gordura massa gorda, circunferência da cintura e insulina. A IL-10 é capaz de reduzir a regulação da IL-6 e TNF- α sem atividade física (Stenvinkel et al., 2005). Assim, a IL-10 elevada em homens obesos pode ter um papel compensatório para diminuir a IL-6.

3.6.6. INFLAMAÇÃO E SAÚDE CEREBRAL

As doenças encefálicas constituem uma rede claramente relacionada, pois sistemas se integram influenciando respostas diversos órgãos. Doenças metabólicas que também são chamadas de "doença da inatividade física" recebem um papel central como um fator de risco relacionado fortemente com a acumulação de gordura corporal e consequentemente a ativação de uma rede de vias inflamatórias sistêmicas.

Na literatura encontramos baixos níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) circulante em pacientes com Alzheimer e depressão, esses baixos níveis também foram encontrados em indivíduos com obesidade ou que possuam diabetes

do tipo 2 (Krabbe et al., 2007). Em um experimento em humanos, foi demonstrado que existe uma condição de produção cerebral de BDNF no basal, e que a produção cerebral de BDNF que é inibida durante condições de hiperglicemia em humanos (Krabbe et al., 2007).

O BDNF é reconhecido como desempenhando um papel fundamental na regulação da sobrevivência, crescimento e manutenção de neurônios, além de atuar no sistema de aprendizado e memória (Tyler et al., 2002).

A inatividade física foi identificada como um fator de contribuição para o risco de desenvolvimento de demência e declínio cognitivo. Além do efeito do exercício em relação à proteção contra doenças neurodegenerativas, está bem estabelecido de maneira bem clara que a inatividade física aumenta o risco de desenvolver diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares (DCV), câncer de cólon e câncer de mama pós-menopausa.

A condição física, nível de prática do indivíduo, parece estar associada diretamente ao aumento do volume do hipocampo bem como melhor função de memória (Erickson et al., 2009). Fato corroborado com um estudo, o qual mensurou o tamanho do hipocampo em resposta a 12 semanas de treinamento aeróbico em pacientes com esquizofrenia e controles saudáveis. Após treino físico o volume relativo do hipocampo aumentou significativamente em pacientes esquizofrênicos (12%) e em indivíduos saudáveis (16%), sem alteração no grupo de indivíduos que não realizaram exercício físico (1%) (Pajonk et al., 2010).

Em roedores, o exercício físico mostrou melhora na função da memória e parâmetros estruturais, como a densidade de sinapse, complexidade neuronal, e neurogênese do hipocampo (Wu et al., 2008).

Evidências acumuladas que sugerem que o exercício regular protege contra demência e declínio cognitivo e pode oferecer alguma proteção à ocorrência de depressão (Sui et al., 2009).

Além do efeito de exercício em relação à proteção contra doenças neurodegenerativas, está bem estabelecido que a inatividade física aumenta o risco de diabetes tipo 2 (Tuomilehto et al., 2001).

A diabetes tipo 2 está associada a função cognitiva prejudicada bem como com a doença de Alzheimer e a demência vascular. Indivíduos com diabetes tipo 2 também apresentam alta prevalência doença afetiva, incluindo maior propensão a depressão (Komulainen et al; 2008). Outros estudos relatam que a diabetes tipo 2 está associado a um elevado risco de doenças cardiovasculares (Diamant e Tushuizen, 2006), câncer de cólon e mama, além de pancreático e de fígado.

Está bem estabelecido que, independentemente do IMC, a inatividade física é um fator de risco para todas as causas mortalidades citadas acima (Pedersen, 2007). Além disso, inflamação sistêmica crônica está associada à inatividade física independente da obesidade (Fischer et al., 2007).

O sistema hipotalâmico tem grande importância na homeostase do organismo, durante um quadro de obesidade parte dessa capacidade de regular a homeostase é

perdida, a possivelmente devido à inflamação que causou a resistência na membrana encefálica, desencadeando uma permeabilidade reduzida, gerando a resistência à insulina, leptina e catecolaminas.

O núcleo arqueado (ARC) dentro do hipotálamo é fundamental para a regulação da alimentação e metabolismo (Myers e Olson, 2012). O ARC está localizado perto da eminência média (ME), uma estrutura circunventricular, que é rica em capilares que levam a um sangue para o cérebro pela barreira "vazada". A eminência média facilita o transporte dos hormônios periféricos sinalizadores metabólicos e nutrientes para serem detectados pelos neurônios ARC (Rodríguez et al., 2010). Assim, o ARC integra esses sinais hormonais, metabólicos e nutricionais da circulação periférica, bem como entradas neuronais, periféricas e centrais para gerar uma resposta de feedback coordenada e apropriada.

Em resumo, o hipotálamo desempenha um papel fundamental na regulação do apetite e ingestão de alimentos em seres humanos e roedores (Yeo e Heisler, 2012). Além disso, regiões cerebrais como a amígdala e o estriado, bem como o área tagmental ventral (VTA), com suas projeções dopaminérgicas, estão envolvidos tanto na recompensa alimentar humana e de roedores mediada pela ação da insulina (Berridge e Kringelbach, 2008). No entanto, distinto de os roedores, nos seres humanos, recompensas e comportamentos são fortemente impactados e diretos na cognição (Alonso-Alonso et al., 2015).

Dentro do hipotálamo, espécies reativas de oxigênio (EROS) são de fina importância para a sinalização molecular que indicam os atuais estados e necessidades de energia sendo ele positivos ou negativos, ativando assim neurônios de AgRP / NPY e neurônios POMC (Shadel e Horvath, 2015).

4. CONCLUSÃO

Após esta revisão podemos afirmar que o exercício físico, somado com uma alimentação balanceada, até mesmo com determinados períodos de jejum como manobra dietética, quando aliados de forma organizada, podem ser alternativas efetivas a promoção da flexibilidade metabólica.

Ficou claro que a má qualidade da alimentação somada com a inatividade são eficientes em promover um desbalanço entre a lipogênese e a lipólise carretando na hipertrofia e hiperplasia do TA, ocasionando a obesidade. Períodos prolongados de supernutrição, alimentos ricos em AGs saturados são gatilhos primários para o processo inflamatório crônico de baixo grau no TA, fígado, músculo e hipotálamo.

O exercício físico se mostrou eficiente em promover meios de regular a glicose plasmática e os AGs sem a dependência da ação hormonal. A liberação de IL-6 pelo músculo e sua determinante ação no eixo pró inflamatório compete ao exercício uma posição de destaque para a promoção da saúde.

A alimentação de qualidade aliada a manobras dietéticas a nível de quantitativo dos macronutrientes, e de organização dos horários das refeições podem ser um facilitador da liberação da IL-6. O jejum parece também ser um aliado, juntamente com o exercício para a recuperação da flexibilidade metabólica. Contudo é necessários mais estudos sobre esses temas (obesidade, exercício físico, manobras dietéticas e jejum) separadamente e reunidos para comprovar se exercício realmente consegue reverter o estado inflamatório gerado pela obesidade. Uma possível estratégia seria a periodizações integradas (treino e alimentação) para a promoção da flexibilidade metabólica e atuando como um possível tratamento das fisiopatologias decorrentes da obesidade.

REFERÊNCIAS

- Reilly, S. M.; Saltiel, A. R. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. **Nature Reviews. Endocrinology**, v.13, p. 633-643, November, 2017.
- Fischer-Posovszky, P., Wang, Q. A., Asterholm, I. W., Rutkowski, J. M. & Scherer, P. E. **Targeted deletion of adipocytes by apoptosis leads to adipose tissue recruitment of alternatively activated M2 macrophages.** *Endocrinology* 152, 3074–3081 (2011).
- Strissel, K. J. et al. **Adipocyte death, adipose tissue remodeling, and obesity complications.** *Diabetes* 56, 2910–2918 (2007).
- Lumeng, C. N., Deyoung, S. M., Bodzin, J. L. & Saltiel, A. R. **Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet- induced obesity.** *Diabetes* 56, 16–23 (2007).
- Haase, J. et al. **Local proliferation of macrophages in adipose tissue during obesity-induced inflammation.** *Diabetologia* 57, 562–571 (2014).
- Jin, C. & Flavell, R. A. **Innate sensors of pathogen and stress: linking inflammation to obesity.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 132, 287–294 (2013).
- Shi, Y., Evans, J. E. & Rock, K. L. **Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells.** *Nature* 425, 516–521 (2003).
- Lamkanfi, M. & Dixit, V. M. **Inflammasomes: guardians of cytosolic sanctity.** *Immunol. Rev.* 227, 95–105 (2009).
- Vandanmagsar, B. et al. **The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance.** *Nat. Med.* 17, 179–188 (2011).
- Lee, Y. S. et al. **Increased adipocyte O2 consumption triggers HIF-1alpha, causing inflammation and insulin resistance in obesity.** *Cell* 157, 1339–1352 (2014).
- Gonzalez-Muniesa, P. et al. **Effects of hyperoxia on oxygen-related inflammation with a focus on obesity.** *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015, 8957827 (2015).
- Ye, J., Gao, Z., Yin, J. & He, Q. **Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice.** *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 293, E1118–E1128 (2007).
- Quintero, P., Gonzalez-Muniesa, P., Garcia-Diaz, D. F. & Martinez, J. A. **Effects of hyperoxia exposure on metabolic markers and gene expression in 3T3-L1 adipocytes.** *J. Physiol. Biochem.* 68, 663–669 (2012).
- Trayhurn, P., Wang, B. & Wood, I. S. **Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity?** *Br. J. Nutr.* 100, 227–235 (2008).

He, Q. et al. **Regulation of HIF-1 α activity in adipose tissue by obesity-associated factors: adipogenesis, insulin, and hypoxia.** *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 300, E877–E885 (2011).

Trayhurn, P. **Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity.** *Physiol. Rev.* 93, 1–21 (2013).

Rausch, M. E., Weisberg, S., Vardhana, P. & Tortoriello, D. V. **Obesity in C57BL/6J mice is characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration.** *Int. J. Obes. (Lond.)* 32, 451–463 (2008).

Rius, J. et al. **NF-kappaB links innate immunity to the hypoxic response through transcriptional regulation of HIF-1alpha.** *Nature* 453, 807–811 (2008).

Skinner, B. M. & Johnson, E. E. **Nuclear morphologies: their diversity and functional relevance.** *Chromosoma* 126, 195–212 (2017).

Williams, A. S., Kang, L. & Wasserman, D. H. **The extracellular matrix and insulin resistance.** *Trends Endocrinol. Metab.* 26, 357–366 (2015).

Cani, P. D. et al. **Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice.** *Diabetes* 57, 1470–1481 (2008).

Saad, M. J., Santos, A. & Prada, P. O. **Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance.** *Physiology (Bethesda)* 31, 283–293 (2016).

Kim, J. Y. et al. **Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue.** *J. Clin. Invest.* 117, 2621–2637 (2007).

Wernstedt Asterholm, I. et al. **Adipocyte inflammation is essential for healthy adipose tissue expansion and remodeling.** *Cell Metab.* 20, 103–118 (2014).

Jayashree, B. et al. **Increased circulatory levels of lipopolysaccharide (LPS) and zonulin signify novel biomarkers of proinflammation in patients with type 2 diabetes.** *Mol. Cell. Biochem.* 388, 203–210 (2014).

Hardy, O. T. et al. **Body mass index-independent inflammation in omental adipose tissue associated with insulin resistance in morbid obesity.** *Surg. Obes. Relat. Dis.* 7, 60–67 (2011).

Kloting, N. et al. **Insulin-sensitive obesity.** *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 299, E506–E515 (2010).

Hirosumi, J. et al. **A central role for JNK in obesity and insulin resistance.** *Nature* 420, 333–336 (2002).

Holland, W. L. et al. **Inhibition of ceramide synthesis ameliorates glucocorticoid-, saturated-fat-, and obesity-induced insulin resistance.** *Cell Metab.* 5, 167–179 (2007).

Shi, H. et al. **TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance.** *J. Clin. Invest.* 116, 3015–3025 (2006).

Nakamura, T. et al. **Double-stranded RNA- dependent protein kinase links pathogen sensing with stress and metabolic homeostasis.** *Cell* 140, 338–348 (2010).

Hotamisligil, G. S. **Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease.** *Cell* 140, 900–917 (2010).

Summers, S. A. **Sphingolipids and insulin resistance: the five Ws.** *Curr. Opin. Lipidol.* 21, 128–135 (2010).

Saberi, M. et al. **Hematopoietic cell-specific deletion of toll-like receptor 4 ameliorates hepatic and adipose tissue insulin resistance in high-fat-fed mice.** *Cell Metab.* 10, 419–429 (2009).

Wellen, K. E. et al. **Coordinated regulation of nutrient and inflammatory responses by STAMP2 is essential for metabolic homeostasis.** *Cell* 129, 537–548 (2007).

Lesniewski, L. A. et al. **Bone marrow-specific Cap gene deletion protects against high-fat diet-induced insulin resistance.** *Nat. Med.* 13, 455–462 (2007).

Solinas, G. et al. **JNK1 in hematopoietically derived cells contributes to diet-induced inflammation and insulin resistance without affecting obesity.** *Cell Metab.* 6, 386–397 (2007).

Witczak, C. A. et al. **JNK1 deficiency does not enhance muscle glucose metabolism in lean mice.** *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 350, 1063–1068 (2006).

Chiang, S. H. et al. **The protein kinase IKKepsilon regulates energy balance in obese mice.** *Cell* 138, 961–975 (2009).

Baker, R. G., Hayden, M. S. & Ghosh, S. **NF-kappaB, inflammation, and metabolic disease.** *Cell Metab.* 13, 11–22 (2011).

Arner, P. **Catecholamine-induced lipolysis in obesity.** *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 23 (Suppl. 1), 10–13 (1999).

Knight, Z. A., Hannan, K. S., Greenberg, M. L. & Friedman, J. M. **Hyperleptinemia is required for the development of leptin resistance.** *PLoS ONE* 5, e11376 (2010).

Caro, J. F. et al. **Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance.** *Lancet* 348, 159–161 (1996).

Diano, S., Kalra, S. P. & Horvath, T. L. **Leptin receptor immunoreactivity is associated with the Golgi apparatus of hypothalamic neurons and glial cells.** *J. Neuroendocrinol.* 10, 647–650 (1998).

Ozcan, L. et al. **Endoplasmic reticulum stress plays a central role in development of leptin resistance.** *Cell Metab.* 9, 35–51 (2009).

Zhang, X. et al. **Hypothalamic IKK β /NF- κ B and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity.** *Cell* 135, 61–73 (2008).

Collins, S., Daniel, K. W., Petro, A. E. & Surwit, R. S. **Strain-specific response to beta 3-adrenergic receptor agonist treatment of diet- induced obesity in mice.** *Endocrinology* 138, 405–413 (1997).

Gettys, T. W. et al. **Age-dependent changes in beta- adrenergic receptor subtypes and adenylyl cyclase activation in adipocytes from Fischer 344 rats.** *Endocrinology* 136, 2022–2032 (1995).

Saltiel, A. R. **Insulin resistance in the defense against obesity.** *Cell Metab.* 15, 798–804 (2012).

Bougneres, P. et al. **In vivo resistance of lipolysis to epinephrine. A new feature of childhood onset obesity.** *J. Clin. Invest.* 99, 2568–2573 (1997).

Reynisdottir, S., Ellerfeldt, K., Wahrenberg, H., Lithell, H. & Arner, P. **Multiple lipolysis defects in the insulin resistance (metabolic) syndrome.** *J. Clin. Invest.* 93, 2590–2599 (1994).

Horowitz, J. F. & Klein, S. **Whole body and abdominal lipolytic sensitivity to epinephrine is suppressed in upper body obese women.** *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 278, E1144–E1152 (2000).

Lowell, B. B. & Bachman, E. S. **Beta-adrenergic receptors, diet-induced thermogenesis, and obesity.** *J. Biol. Chem.* 278, 29385–29388 (2003).

Sakamoto, T. et al. **Macrophage infiltration into obese adipose tissues suppresses the induction of UCP1 level in mice.** *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 310, E676–E687 (2016).

Guo, T. et al. **Adipocyte ALK7 links nutrient overload to catecholamine resistance in obesity.** *eLife* 3, e03245 (2014).

Mowers, J. et al. **Inflammation produces catecholamine resistance in obesity via activation of PDE3B by the protein kinases IKK ϵ and TBK1.** *eLife* 2, e01119 (2013).

Tchkonia, T. et al. **Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots.** *Cell Metab.* 17, 644–656 (2013).

Chung, S. et al. **Preadipocytes mediate lipopolysaccharide-induced inflammation and insulin resistance in primary cultures of newly differentiated human adipocytes.** *Endocrinology* 147, 5340–5351 (2006).

STEENSBERG, A.; FISCHER, C.P.; KELLER, C.; MOLLER, K.; PEDERSEN, B.K. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.** v.285, p.E433–E437. 2003.

PETERSEN, A. M.; PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise. **J. Appl. Physiol.** 98, 1154–1162 (2005).

PEDERSEN, B. K.; FEBBRAIO, M.A. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. **Physiol. Rev.** v.88, p.1379–1406. 2008.

GLEESON, M.; MCFARLIN, B. K.; Flynn, M. G. Exercise and Toll-like receptors. **Exerc. Immunol. Rev.** v.12, p.34–53. 2006.

KAWANISHI, N.; YANO, H.; YOKOGAWA, Y.; SUZUKI, K. Exercise training inhibits inflammation in adipose tissue via both suppression of macrophage infiltration and acceleration of phenotypic switching from M1 to M2 macrophages in high-fat-diet-induced obese mice. **Exerc Immunol Rev**, v.16 p.105-18. 2010.

PEDERSEN, B.K.; EDWARD, F.A. Distinguished Lecture: Muscle as an endocrine organ: IL-6 and other myokines. **J. Appl. Physiol**, V.107, p.1006– 1014. 2009.

FISCHER, C. P. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? **Exerc. Immunol. Rev.** v.12, p.6–33. 2006.

GLEESON, M.; BISHOP, N.C.; STENSEL, D.J.; LINDLEY, M.R.; MASTANA S.S.; NIMMO, M.A. **The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease**, *Nature*, v.11, p. 607-616. 2011.

MATHUR, M.; PEDERSEN, B.K. Exercise as a mean to control low-grade inflammation. **Mediators Inflamm.**, p.1-6. 2008.

CUPPS, T.R.; FAUCI, A.S. Corticosteroid-mediated immunoregulation in man. **Immunol. Rev.**, v.65, p.133–155. 1982.

BERGMANN, M. Attenuation of catecholamine-induced immunosuppression in whole blood from patients with sepsis. **Shock** v.12, p.421–427. 1999.

HOUMARD, J.A.; SHAW, C.D.; HICKEY, M.S.; TANNER, C.J. Effect of short-term exercise training on insulin-stimulated PI 3-kinase activity in human skeletal muscle. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 277, p. E1055-E1060, 1999.

KIRWAN, J.P.; DEL AGUILA, L.F.; HERNANDEZ, J.M.; WILLIAMSON, D.L.; O'GORMAN, D.J.; LEWIS, R.; KRISHNAN, R.K. Regular exercise enhances insulin activation of IRS-1-associated PI3-kinase in human skeletal muscle. **J Appl Physiol**, v.88, p.797-803, 2000.

HOUMARD, J.A.; EGAN, P.C.; NEUFER, P.D.; FRIEDMAN, J.E.; WHEELER, W.S.; ISRAEL, R.G.; DOHM, G.L. Elevated skeletal muscle glucose transporter levels in exercise-trained middle-aged men. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 261, p. E437-E443, 1991.

OUMARD, J.A.; SHINEBARGER, M.H.; DOLAN, P.L.; LEGGETT-FRAZIER, N.; BRUNER, R.K.; MCCAMMON, M.R.; ISRAEL, R.G.; DOHM, G.L. Exercise training increases GLUT-4 protein concentration in previously sedentary middle- aged men. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 264, p. E896-E901, 1993.

DELA, F.; PLOUG, T.; HANDBERG, A.; PETERSEN, L.N.; LARSEN, J.J.; MIKENES, K.J.; GALBO, H. Physical training increases muscle GLUT4 protein and mRNA in patients with NIDDM. **Diabetes**, v.43, p. 862-865, 1994.

JESSEN, N.; POLD, R.; BUHL, E.S.; JENSEN, L.S.; SCHMITZ, O.; LUND, S. Effects of AICAR and exercise on insulin-stimulated glucose uptake, signaling, and GLUT-4 content in rat muscles. **J Appl Physiol**, v.94, p. 1373–1379, 2003.

CHRISTY, C.Y.; HUNT, D.; HANCOCK, J.; GARCIA-MACEDO, R.; MANDARINO, L.J.; IVY, J.L. Exercise training improves muscle insulin resistance not insulin receptor signaling in obese Zucker rats. **J Appl Physiol**, v.92, p.736– 744, 2002.

CHIBALIN, A.V.; YU, M.; RYDER, J.W.; SONG, X.M.; GALUSKA, D.; KROOK, A.; WALLBERG-HENRIKSSON, H.; ZIERATH, J.R. Exercise-induced changes in expression and activity of proteins involved in insulin signal transduction in skeletal muscle: differential effects on insulin receptor substrates 1 and 2. **Proc Natl Acad Sci USA**, v.97, p. 38-43, 2000.

CLARKE, D.C.; MISKOVIC, D.; HAN, X.X.; CALLES-ESCANDON, J.; GLATZ J.F.; LUIKEN, J.J.; HEIKKILA, J.J.; BONEN, A. Overexpression of membrane- associated fatty acid binding protein (FABPpm) in vivo increases fatty acid sarcolemmal transport and metabolism. **PhysiolGen**, v17: p.31–37, 2004.

BAI, A.; MA, A.G.; YONG, M.; WEISS, C.R.; MA, Y.; GUAN, Q.; BERNSTEIN, C.N.; PENG, Z. AMPK agonist downregulates innate and adaptive immune responses in TNBS-induced murine acute and relapsing colitis. **Biochem Pharmacol**, v.80 p.1708–1717. 2010.

CLEMENT, K.; LANGIN, D. Regulation of inflammation-related genes in human adipose tissue. **J. Intern. Med.** v.262, p.422–430. 2007.

ABERNETHY, P.J.; THAYER, R.; TAYLOR, A.W. Acute and chronic responses of skeletal muscle to endurance and sprint exercise. A review. **Sports Med**, v.10, p.365–389.1990.

BAYS, H.; MANDARINO, L.; DEFRONZO, R.A. Role of the Adipocyte, Free Fatty Acids, and Ectopic Fat in Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus: Peroxisomal Proliferator-Activated Receptor Agonists Provide a Rational Therapeutic Approach. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism** v89(2), p463–478. 2004.

CHOO, H.J.; KIM, J.H.; KWON, O.B.; LEE, C.S.; MUN, J.Y.; HAN, S.S.; YOON, Y.S.; YOON, G.; CHOI, K.M.; KO, Y.G. Mitochondria are impaired in the adipocytes of type 2 diabetic mice. **Diabetologia**, v.49, p.784–791. 2006.

EZAKI, O.; HIGUCHI, M.; NAKATSUKA, H.; KAWANAKA, K.; ITAKURA, H. Exercise training increases glucose transporter content in skeletal muscles more efficiently from aged obese rats than young lean rats. **Diabetes**, v.41, p. 920–926, 1992.

KIM, Y.; INOUE, T.; NAKAJIMA, R.; NAKAE, K.; TAMURA, T.; TOKUYAMA, K.; SUZUKI, M. Effects of endurance training on gene expression of insulin signal transduction pathway. **Biochem Biophys Res Commun**, v.210, p. 766-773, 1995.

KIM, Y.B.; INOUE, T.; NAKAJIMA, R.; SHIRAI-MORISHITA, Y.; TOKUYAMA, K.; SUZUKI, M. Effect of long-term exercise on gene expression of insulin signaling pathway intermediates in skeletal muscle. **Biochem Biophys Res Commun**, v.254, p. 720-727, 1999.

HEVENER, A.L.; REICHART, D.; OLEFSKY, J. Exercise and thiazolidinedione therapy normalize insulin action in the obese Zucker fatty rat. **Diabetes**, v. 49, p. 2154-2159, 2000.

MUSI, N.; FUJII, N.; HIRSHMAN, M.; EKBERG, I.; FRÖBERG, Sven.; LJUNGQVIST, Olle.; Anders Thorell² and Laurie J. Goodyear. AMP-Activated Protein Kinase (AMPK) is activated in muscle of subjects with type 2 diabetes during Exercise. **Diabetes**, v.50, no.5, p.921-927. 2001.

RASMUSSEN, B.B.; WOLFE, R.R.; Regulation of fat acids oxidation in skeletal muscle. **Annu Rev Nutr**, v.19, p.463-84. 1999.

KIENS, B.; KRISTIANSEN, S.; JENSEN, P.; RICHTER, A.; TURCOTTE L.P. Membrane associated fatty acid binding protein (FABP_{pm}) in human skeletal muscle is increased by endurance training. **Biochem Biophys Res Commun**, v231, p.463 – 65, 1997.

TURCOTTE LP, SWENBERGER JR, TUCKER MZ, and YEE AJ. Training- induced elevation in FABP(PM) is associated with increased palmitate use in contracting muscle. **J Appl Physiol** v87: p.285–293,1999.

TURCOTTE, L.P., RICHTER, E.A., KIENS, B. Increased plasma FFA uptake and oxidation during prolonged exercise in trained vs. untrained humans. **Am J Physiol**, v262, p. E791 – 99, 1992.

GAUTHIER, M.S.; O'BRIEN, E.L.; BIGORNIA, S.; MOTT, M.; CACICEDO, J.M.; XU, X.J.; GOKCE, N.; APOVIAN, C.; RUDERMAN, N. Decreased AMPactivated protein kinase activity is associated with increased inflammation in visceral adipose tissue and with whole-body insulin resistance in morbidly obese humans. **Biochem Biophys Res Commun**. v.404 p.382–387. 2011.

YANG, Z.; KAHN, B.B.; SHI, H.; XUE, B.; Macrophage $\alpha 1$ AMP activated protein kinase ($\alpha 1$ AMPK) antagonizes fatty acid-induced inflammation through SIRT1. **J Biol Chem**, v.285 p.19051–19059. 2010.

SALMINEN, A.; HYTTINEN, J.M.T.; KAARNIRANTA, K. AMP-activated protein kinase inhibits NF- κ B signaling and inflammation: impact on healthspan and lifespan. **J Mol Med**, v.89, p.667–676. 2011.

NATH, N.; GIRI, S.; PRASAD, R.; SALEM, M.L.; SINGH, A.K.; SINGH, I.; 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside: a novel immunomodulator with therapeutic efficacy in experimental autoimmune encephalomyelitis. **J Immunol** v.175 p.566–574. 2005.

PERSEGHIN, G.; PETERSEN, K.; SHULMAN, G.I. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.** Dec; 27. Suppl 3: S6-11. 2003.

V. MOHAMED-ALI, S. GOODRICK, A. RAWESH, D. R. KATZ, J. M. MILES, J. S. YUDKIN, S. KLEIN, AND S. W. COPPACK. Subcutaneous Adipose Tissue Releases Interleukin-6, But Not Tumor Necrosis Factor- α , *in Vivo*. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Vol. 82. No. 12. p.4196-2000. 1997.

OUCHI, N.; PARKER, J.L.; LUGUS, J.J.; WALSK, K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Rev. Immunol.* v.11, p.85–97. 2011.

WEISBERG, S. P.; MCCANN, D.; DESAI, M.; ROSENBAUM, M.; LEIBEL, R. L.; FERRANTE, A.W. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **J. Clin. Invest.** v.112, p.1796–1808. 2003.

WISNEWSKY, J.; TORDJMAN, J., POITOU, C.; DARAKHSHAN, F.; HUGOL, D.; BASDEVANT A.; GUERRE-MILLO, A.A.; CLE´MENT, K. Human Adipose Tissue Macrophages: M1 and M2 Cell Surface Markers in Subcutaneous and Omental Depots and after Weight Loss. **J Clin Endocrinol Metab**, v.94(11) p.4619–4623. 2009.

GOODPASTER, B.H.; HE, J.; WATKINS, S.; KELLEY, D.E. Skeletal muscle lipid content and insulin resistance: evidence for a paradox in endurance-trained athletes. **J Clin Endocrinol Metab**, v.86, p.5755–5761, 2001.

MARTIN, W.H. Effects of acute and chronic exercise on fat metabolism. **Exercise Sport Sci Rev**, v.24 p.203–231. 1996.

RANDLE, P.J.; GARLAND, P.B.; HALES, C.N.; NEWSHOLME, E.A. The glucose fatty-acid cycle: its role in insulin sensitivity, and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. **Lancet** v.1, p.785–789, 1963.

KRAEGEN, E.W.; CLARK, P.W.; JENKINS, A.B.; DALEY, E.A.; CHISHOLM, D.J.; STORLIEN, L.H. Development of muscle insulin resistance after liver insulin resistance in high-fat-fed rats. **Diabetes**, v. 40, p.1397–1403, 1991.

VAN AMELSVOORT, J.M.; VAN DER BEEK, A.; STAM, J.J. Effect of the type of dietary fatty acid on the insulin receptor function in rat epididymal fat cells. **Ann Nutr Metab**, v.30, p.273–280, 1986.

THYFAULT, J.P.; KRAUS, R.M.; HICKNER, R.C.; HOWELI, A.W.; WOLFE, R.R.; DOHM, G.L. Impaired plasma fatty acid oxidation in extremely obese women. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v.287 p.1076–81. 2004

KIM, Y.B.; HICKNER, R.C.; CORTRIGHT, R.L.; DOHM, G.L, HOUMARD, J.A. Lipid oxidation is reduced in obese human skeletal muscle. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v279, p.1039–44. 2000.

LEE, W.J; KIM, M.; PARK, H.; KIM, H.S., JEON, M.J.; OH, K.S., KOH, E.H. AMPK activation increases fatty acid oxidation in skeletal muscle by activating PPAR α and PGC-1. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.349, p.519-524. 2006.

SUTHERLAND, L.N.; BOMHOF, M.R.; CAPOZZI, L.C.; BASARABA, S.A.U. WRIGHT, D.C. Exercise and adrenaline increase PGC-1 α mRNA expression in rat adipose tissue, **The Journal of Physiology**, v.587, p.1607-1617. 2009.

TIRABY, C.; TAVERNIER, G.; LEFORT, C.; BOUILLAUD, F.; RICQUIER, D.; LANGIN, D. Acquirement of brown fat cell features by human white adipocytes. **J Biol Chem**, v.278, p33370–33376. 2003.

LIANG, H.; WARD, W.F. PGC-1: a key regulator of energy metabolism. **Adv Physiol Educ**, v.30, p.145–151, 2006.

LIN, J.; WU, H.; TARR, P.T.; ZHANG, C.Y.; WU, Z.; BOSS, O.; MICHAEL, L.F.; PUIGSERVER, P.; ISOTANI, E.; OLSON, E.N.; LOWELL, B.B.; BASSEL-DUBY, R.; SPIEGELMAN, B.M. **Transcriptional co-activator PGC-1 alpha drives the formation of slow-twitch muscle fibres**. *Nature*, v.418, p.797–801. 2002.